



TITLE:

# 局所浸潤性膀胱癌における術前化学療法(M-VAC)

AUTHOR(S):

賀本, 敏行; 川喜田, 陸司; 岡部, 達士郎; 松本, 正朗;  
松田, 公志; 吉田, 修

---

CITATION:

賀本, 敏行 ...[et al]. 局所浸潤性膀胱癌における術前化学療法(M-VAC). 泌尿器科紀要 1992, 38(4): 405-411

ISSUE DATE:

1992-04

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/117532>

RIGHT:

## 局所浸潤性膀胱癌における術前化学療法 (M-VAC)

滋賀県立成人病センター泌尿器科 (部長: 岡部達士郎)

賀本 敏行, 川喜田陸司\*, 岡部達士郎

滋賀県立成人病センター病理 (部長: 松本正朗)

松 本 正 朗

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

松田 公志\*\*, 吉田 修

### NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY (M-VAC) FOR LOCALLY INVASIVE BLADDER CANCER

Toshiyuki Kamoto, Mutsushi Kawakita and Tatsushiro Okabe

*From the Department of Urology, Center for Adult Disease, Shiga*

Masao Matsumoto

*From the Department of Pathology, Center for Adult Disease, Shiga*

Tadashi Matsuda and Osamu Yoshida

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University*

Eight patients with locally invasive bladder cancer (stages T2-T4, N0, M0; 7 men and 1 woman; mean age, 72.0 years; age range, 56 to 80 years) were treated with 2 cycles of neoadjuvant chemotherapy consisting of methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin (M-VAC). Seven of them underwent radical cystectomy after chemotherapy, while the bladder was preserved in one patient. Seven patients were free of disease during a mean follow-up period of 26.2 months (range 20~30 months). However, one patient whose pathological stage was pT2, N1 died with disease 27 months after radical cystectomy. The patient whose bladder had been preserved showed no recurrence after a follow-up period of 27 months. Pathological examination of the resected specimen after chemotherapy revealed no tumor tissue in three patients; one with negative cytology and two with positive cytology. Downstages were observed in two patients.

Results showed that the toxicity of neoadjuvant M-VAC therapy is acceptable and that M-VAC therapy is effective against locally invasive transitional cell carcinoma of the bladder. The problem remains of how to assess the clinical stage more accurately before chemotherapy and radical cystectomy.

(Acta Urol. Jpn. 38: 405-411, 1992)

**Key words:** Bladder cancer, Neoadjuvant chemotherapy, M-VAC

### 緒 言

浸潤性膀胱癌に対する集学的治療の一環としての術前全身化学療法 (neoadjuvant chemotherapy) は, high grade, high stage の腫瘍の生存率の悪いこと, 局所浸潤性膀胱癌の膀胱全摘後の再発が遠隔転移によ

るものが多く, このような腫瘍はもはや局所にとどまらず全身的な疾患としてとらえるべきである<sup>1-5)</sup>との考えから, その生存率の向上を求めて注目されているものである. しかしながらその有用性についてはいまだ議論のあるところで結論はでていない<sup>6-11)</sup>. われわれは臨床病期 T2-T4, N0, M0, の8例に対し術前に2コースの化学療法 (M-VAC)<sup>12)</sup>を施行後に膀胱全摘術を施行し, 1例に組織学的にCRを, 4例にPRをえた. しかし臨床病期を決定する際に行う

\* 現: 京都大学医学部泌尿器科学教室

\*\* 現: 関西医科大学泌尿器科学教室

TUR によって化学療法そのものの効果判定が困難になることを経験した。このことを含め問題点を中心に考察した。

## 対象と方法

対象症例は1988年11月から1989年1月までに当科で経験した局所浸潤性膀胱癌8例である。男性7例、女性1例、年齢は56歳から80歳、平均72.0歳で、その臨床病期はT2; 4例、T3a; 3例、T4; 1例でいずれもN0, M0の症例である。すべての症例が初発で、組織型は移行上皮癌が7例、移行上皮癌>腺癌が1例、おもな分化度はG3; 6例、G2; 2例、発育様式は乳頭状; 2例、非乳頭状; 5例、乳頭状+非乳頭状; 1例であった。化学療法前の臨床病期は、全例CT、経尿道超音波をおこない、経尿道的切除（以下TUR）の結果とあわせて決定した。なお、TURを可能なかぎり行ったものと、切除生検（以下TUR biopsy）にとどめ腫瘍を残したものはそれぞれ4例ずつであった。いずれの症例も末梢血、血液生化学検査、心電図、胸部X-P、呼吸機能に異常を認めず、重篤な合併症、既往症を有せず、performance status 1以下の全身状態良好な患者であった。

2例（症例7、症例8）に初診時水腎症を認め、腎機能保持のため化学療法前に腎瘻増設を行った。全症例に対しmethotrexate (30 mg/m<sup>2</sup>, day 1, 15, 22), vinblastine (3 mg/m<sup>2</sup>, day 2, 15, 22), adriamycin

(30 mg/m<sup>2</sup>, day 2), cisplatin (70 mg/m<sup>2</sup>, day 2)のM-VAC療法<sup>12)</sup>をfull doseで15日目、22日目の投与も遅延なく2コースを行い、1例を除きその後に膀胱全摘術を施行した。なお、各コース終了時には臨床的效果判定を目的としたTUR biopsyは行わず、TUR biopsyにとどめた症例において、症例6のみ2コース終了時にCTを施行した。原則として、評価は全摘標本の全割標本において組織学的におこなった。すなわち1) CR; 全摘標本において残存腫瘍認めず、尿細胞診陰性。2) PR; TUR biopsyにとどめた症例では腫瘍の大きさにおいて50%以上の縮小をみたもの、またはその深達度(T)において2段階以上stage downしたもの。全摘標本であきらかな残存腫瘍を認めないものの化学療法後の尿細胞診が陽性のもの。3) NC; あきらかな腫瘍の増大なく、深達度において1段階以内の変化であったもの。4) PD; 腫瘍の増大をみたもの。とした。自覚的副作用は日本癌治療学会の化学療法効果増強の判定基準<sup>13)</sup>に準じ、点数化し評価した。最終観察時期は1991年9月である。

## 結 果

それぞれの症例の臨床病期、TURの際の病理診断、化学療法後の細胞診、さらに膀胱全摘術後の病理組織の結果、尿路変更術の術式、入院期間、手術後の観察期間を一覧する(Table 1)。症例1, 3, 4, 5では化学療法前に可及的にTURを行った。化学療法

Table 1. Patient characteristics and response to neoadjuvant chemotherapy (M-VAC)

	clinical stage	cytology after chemo.	pathological diagnosis		urinary diversion	admission (days)	effect of chemo.	observation (months)
			TUR	cystectomy				
1. 74 M	T3aN0M0	(+)	pap+n-pap TCC G3 pT3a	TCC G3>Ac G3 pT2N1	ileal conduit	234	NC	Dead, 27
2. 78 F	T2N0M0	(-)	n-pap TCC G3>2 pT2	no malig.	ileal conduit	156	CR	NED, 30
3. 63 M	T2N0M0	(+)	pap TCC G2 pT2 Ly1	no malig.	ileal bladder replacement	180	PR	NED, 29
4. 74 M	T2N0M0	(+)	pap TCC G3>2 pT2 Ly1	TCC G3 pT3aN0 pTis G2	ileal bladder replacement	178	NC	NED, 27
5. 75 M	T2N0M0	(-)	n-pap TCC G2>3 >Ac G2 pT2	-	-	90	not evaluable	NED, 27
6. 56 M	T3aN0M0	(+)	n-pap TCC G3>2 pT1b	TCC G3>2 pT1bN0	ileal bladder replacement	193	PR	NED, 26
7. 76 M	T4N0M0	(+)	n-pap TCC G3 ≥pT2	no malig.	Kock pouch	166	PR	NED, 24
8. 80 M	T3aN0M0	atypia	n-pap TCC G3 ≥pT2	TCC G3>Ac G3 pT1a (B) pT4 (P-u) pT4N0	continent ileal reservoir	272	PR	NED, 20

(+): degenerated TCC, pap: papillary, n-pap: non papillary, (B): bladder, (P-u): prostatic urethra

法前の細胞診は全例陽性。膀胱全摘を行った7例のうち3例が全摘術後の組織学的検索であきらかな残存腫瘍細胞を認めず、他の4例は pT2N1, pT3a, pT1b, pT1a (ただしこの症例は前立腺部尿道に腫瘍細胞認め取扱規約上 pT4) が各1例であった。膀胱の病変に対し先の評価方法にあてはめると CR; 1例 (症例2), PR; 4例 (症例3, 6, 7, 8), NC; 2例 (症例1, 4) となる。膀胱全摘を行わなかった症例5は評価不能としたが、腫瘍部位の TUR による biopsy と random biopsy, 尿細胞診いずれも陰性で観察期間27カ月の現在まで再発を認めていない。

組織学的にあきらかな残存腫瘍を認めなかった症例のうち、症例3は化学療法前に可及的に TUR をおこなったが TUR の際の肉眼的な印象と TUR 後の細胞診が陽性であったので残存腫瘍ありと判断し、化学療法、膀胱全摘を行った。しかし、TUR によって腫瘍がほぼ完全切除された可能性は否定できない。症例7は右尿管口付近に双手診であきらかに固定された

腫瘍が触れ画像診断とあわせ、臨床病期 T4 と診断し、右水腎症に対し腎瘻造設した後2コース施行したところ水腎症は軽快した。この症例は全摘術の際、骨盤壁との剝離が困難で浸潤が疑われたが、術中迅速で線維組織であり、術前の尿細胞診は陽性であったが全摘後の標本では残存腫瘍を認めなかった (Fig. 1)。TUR で可能なかぎり腫瘍切除した症例1は化学療法後の膀胱鏡検査で膀胱内に明らかな腫瘍を認めなかったものの、全摘標本では上皮内と筋層に残存腫瘍を認めた (Fig. 2)。同様に可及的に TUR した症例4では臨床病期は T2 の診断であったが、全摘後の標本では瘢痕部の粘膜面には腫瘍細胞を認めないものの、筋層に残存腫瘍を認めさらに深部でそれは壁外脂肪組織近くにまで達しており pT3a であった (Fig. 3)。

一方、TUR biopsy にとどめた症例6の場合、biopsy でえられた組織では T1b であったが、CT (Fig. 4A) などで筋層浸潤が疑われ T3a と診断した。化学療法後の CT (Fig. 4B) で腫瘍の縮小を認めたが、全摘標本での深達度は pT1b であった。

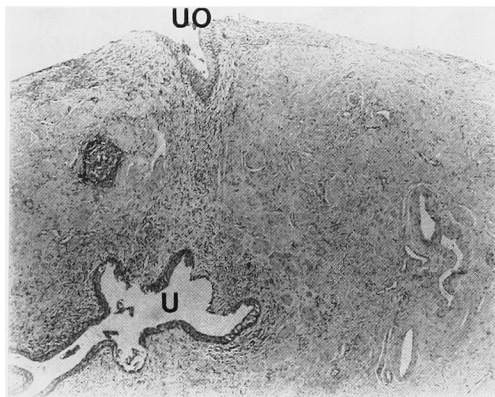


Fig. 1. Case 7 after chemotherapy; fibrosis. ureter (U), ureteral orifice (UO)



Fig. 2. Case 1 after chemotherapy; residual CIS and residual muscle invading tumor (arrow).

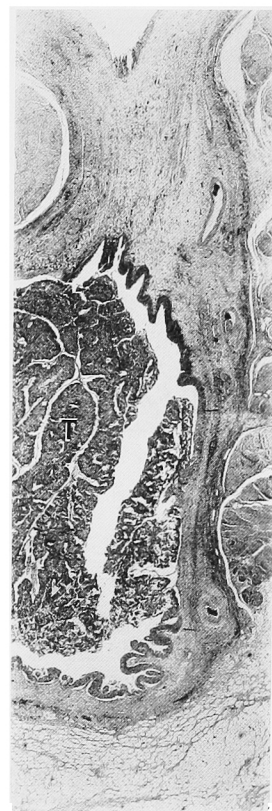


Fig. 3. Case 4 after chemotherapy; residual island of tumor (T) beneath scar.

副作用・血液毒性以外の副作用 (Table 2) では食欲不振, 中等度以上脱毛は全例に認めたが, 潰瘍を伴う口内炎をみた症例はなかった. 血液毒性ではほとんどの症例が白血球2000以下となったが, 全症例4から5週で2コース目を開始することができ, 重篤な合併症を引き起こした症例はなかった (Table 3). ヘマトクリットで平均約10.8%, ヘモグロビンで平均 3.6 mg/dl の低下が見られ, それらは高齢になるほど程度が著しい傾向にあった. 血清クレアチニンで基準値 (0.6~1.6 mg/dl) を越えた症例はなかったが, クレアチニンクリアランスでは化学療法により術前に平均で12.7 ml/min の低下をみた (Fig. 5). 2コース目開始から

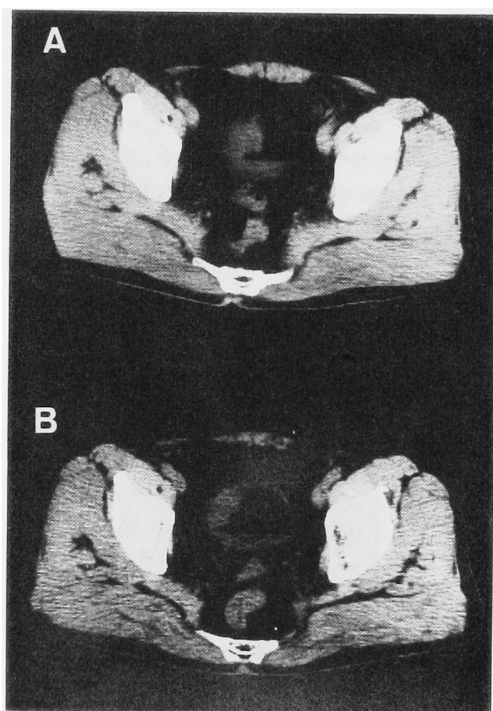


Fig. 4. CT findings; pre and post chemotherapy (case 6)

Table 2. Toxic symptoms

symptom (score)	cycle 1 (mean score)	cycle 2
mucositis (0-1)	0.25	0.25
nausea, vomiting (0-2)	0.38	1.0
appetite loss (0-2)	1.0	1.13
loss of hair (1-3)	1.88	2.5
fever up (0-2)	0.38	1.0

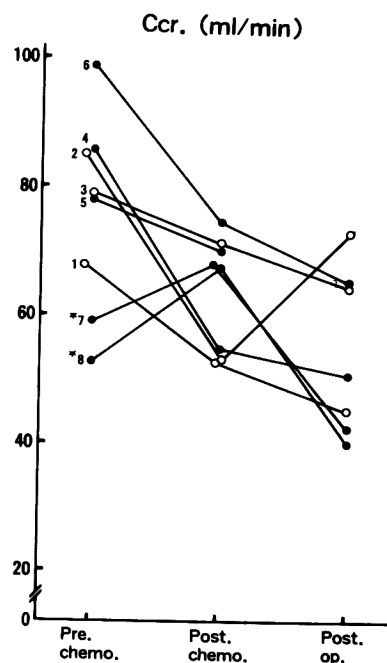


Fig. 5. Creatinine clearance\*; percutaneous nephrostomy tube placement prior to chemotherapy

Table 3. Hematological toxicity

	cycle 1	cycle 2
WBC nadir (cells/mm <sup>3</sup> )		
Mean	1862.5	1737.5
Range	1300-2500	1000-2500
Mean days to nadir	14.75	16.0
PLT nadir (×10 <sup>4</sup> cells/mm <sup>3</sup> )		
Mean	14.0	15.1
Range	4.6-22.9	3.0-34.9
Mean days to nadir	12.0	15.6
Cycle interval (days)	29.1 (28-38)	75.8* (60-116)

\*: 7 cases  
interval for op.

手術までの期間は平均46.8日, 1コース開始から手術までの期間は平均75.6日であった (Table 3).

## 考 察

局所浸潤性膀胱癌に対する術前化学療法の目的は, 1) micrometastasis を駆逐することにより, 遠隔転移による再発を防止し生存率 (非再発率, 根治率) の向上を求める. 2) 手術不能と思われた症例に対し腫瘍を縮小させ手術可能にする. また術中の腫瘍細胞の播種を防ぐ. 3) 術後補助化学療法の際には評価可能病変がないためいつまで (何コース) 続けるかの判断が困難であるのに比べ, 評価可能病変を残すことにより, その化学療法がその腫瘍に対し効果があるかどうかを組織学的に判定できる. また術後に施行する補助療法の方法を決定する際の情報を提供できる. 4) 従来の術後補助化学療法が膀胱全摘術という major surgery の後であるため, 開始が遅れたり, 患者の状態によって施行できないことがあるのに比べ, 大きな合併症のない症例ではほぼ確実に施行できる. われわれの経験した症例は患者の全身状態が良好であったこともあるが全症例 full dose の投与が可能であった. 5) 尿路変更術において, 代用膀胱や膀胱置換術など, 選択の幅が広がる可能性がある, などがあげられる.

一方, 術前化学療法の問題点はつぎの諸点が考えられる.

入院期間: われわれの症例は平均184日で約半年にもおよんでおり, 患者の quality of life, あるいは社会的影響を考えた場合無視できない問題と思われる. 欧米において M-VAC 療法がほとんど外来通院においてなされているのに対し, わが国ではこの療法の副作用の点から考えても, (また医療制度上の違いもあると思われる) 多くが入院で行われているのが現状であろう.

副作用: 消化器症状はほぼ全例にみられるが, ステロイド, metoclopramide (Primperan®) の大量投与により耐える程度に軽減できる. 白血球, 血小板の減少は今回の症例においてその nadir は14~15日目であり, 15日目, 22日目の投与でさらに減少した症例はなかったが, 術前化学療法でも nadir sepsis による死亡例が報告されており<sup>11)</sup>, 依然重要な問題である. G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) による副作用の軽減が期待されている<sup>14)</sup>. 貧血については, 膀胱全摘をひかえ, しかも高齢の患者が多いことから, 術中あるいは術後の輸血量の増加をきたしやすい. クレアチニンクリアランスの低下は, 腎臓造設した2例を除くと平均で 20.8 ml/min であ

り, 腎機能は術前 M-VAC 療法の対象患者の選択に際して十分な検討を要する. また膀胱癌による水腎症のある症例では積極的に腎臓造設などの手段により腎機能保持を図るべきであると思われた.

臨床病期の決定方法: これは化学療法の効果判定に直接かかわる問題である. なかでも「病期診断のための TUR による腫瘍の切除をどの程度行うか」は最も重要な問題と考える<sup>15)</sup>. 症例4の場合, 化学療法中の progression と考えるか, あるいは臨床病期決定の際の underestimation と考えるか, 判断は難しい. TUR を可能なかぎり行うことにより病期診断は正確となるが, 残存腫瘍の形態にかなりの修飾が加えられるため, 全摘標本の深達度判定は困難である. また, 逆に生検にとどめた場合, 症例6のように TUR biopsy の miss sampling なのか, 画像診断における overstaging なのかの判定が難しくなる. 術前化学療法の利点である「評価可能病変の存在」のためには, 腫瘍を残す TUR biopsy にとどめるべきと思われるが, ならば「どの程度 TUR biopsy で切除するか」については明確にすべきであろう. 最近, 臨床病期の決定に際しまったく TUR を行わないで術前化学療法の効果の評価した報告もみられるが<sup>11)</sup>, 効果判定を少しでも普遍的なものとするためにはこの点についての方法の統一が望まれる.

何コースすべきか: これについては報告者により差があり統一されていない. 今回のわれわれの症例では全例2コースでコース毎の評価は行わなかった. 効果のない症例が30~50%あるともいわれており<sup>11)</sup>, 患者に無駄な, しかも苦しい化学療法を行う点を考えるならば, 本来1コースでその評価を下すべきであるかもしれない. つぎに効果がある場合に何コース行うべきであろうか, Scher<sup>16)</sup> は, 3コース以上施行した後の TUR biopsy の結果 T0 あるいは Tis となった17例のうち, 2コース以下の時点で T0 となった症例は24%しかなかった (Tis は35%) が, 合計 3 cycle 以上施行することにより82% (Tis は18%) となった, と報告している. しかしながら, 化学療法そのものの効果ではなく, 再評価の際 (2コース終了後) に行った TUR によって残存腫瘍が切除されたために T0 となった可能性も述べられている. われわれの経験した症例からは, 全摘を行うことが前提であれば, 副作用の点から考えても2コースで十分であると考えている.

どの様な腫瘍 (症例) に有効か?: 化学療法に反応するかどうかについてのマーカーは現在のところあきらかではない. TCC 以外の組織型 (SCC, Ac) には M-

VAC は効果がないとされているが<sup>17)</sup>, 同じ TCC でもどのようなものに効果が期待できるかを予測することはできず, 効果がない場合治療開始が遅れることになり, また病変の進行を助長する可能性もある. 今後この療法が多数に行われ, 有効症例の予測が可能となることが期待される.

膀胱温存: 最近, 膀胱温存を目的として術前化学療法を行った報告も散見されるが<sup>18,19)</sup>, Fair ら<sup>20)</sup>の報告では, 化学療法施行後 TUR biopsy で T0 と評価し膀胱温存した13例中6例に再発をみている. また Maffezzini ら<sup>11)</sup>も, 臨床的に CR と診断されたもののうち50%に組織学的に残存腫瘍を認めている. 臨床病期の決定が不確実である現在, 臨床的に「癌なし」の判定はきわめて困難である. また, 膀胱を残せば膀胱癌の特性から膀胱内再発という問題は避けられない. 膀胱癌の治療では, 癌を根治し, かつ膀胱機能を温存することは大きな目標である. しかし, まず膀胱全摘のみと術前化学療法+膀胱全摘の randomized study により術前化学療法が生存率向上に寄与する可否かをあきらかにしなければならず, 膀胱温存については術前化学療法の結論が出たつぎの段階の課題と考える. 術前 M-VAC 療法の治療成績について, Fair<sup>19)</sup> らは, 観察期間2年あまりの時点で癌なし生存は52%で, 87例中, すでに27例(31%)が死亡しており, 膀胱全摘(35例)あるいは部分切除を行った症例60例でみても15例(25%)が癌死したと報告している. また Conner<sup>21)</sup>は, 6例中5例(再発期間13カ月から31カ月)が癌死しており, 効果は認めるもののその持続期間に問題があると述べている. われわれの症例は, 平均観察期間が26カ月で pN(+ ) の1例(症例1)が術後26カ月で肺転移が確認され, 27カ月で癌死している. その他の7例は癌なし生存しているが, 半数が膀胱全摘のみで根治できた可能性のある T2 の症例であり, また N(+ ) の症例がなかったことも予後のよい原因と考えられる. われわれの経験した症例では有効率71% (7例中5例)となるが, 先に述べたように評価方法そのものに問題があり, 症例数が少ない上に観察期間も短いので, 術前化学療法が優れているとの結論は出せない. 術前化学療法の評価は長期間の観察の後に生存率(非再発期間)で下されるべきであるが, 臨床病期の決定をどのように行うか, 特にどの程度病期診断のための TUR を行うかについてある程度のコンセンサスが必要と考える.

## 結 語

1) 臨床病期 T2-T4, N0, M0 の膀胱癌症例8例に

術前 M-VAC 療法を2コース行い, 膀胱全摘術を7例に, TUR biopsy を1例におこなった.

2) 膀胱全摘術を行った7例のうち5例(71%)に有効と考えられた.

3) 観察期間は平均26カ月で, 1例が術後27カ月で癌死したが, 7例は再発なく生存している.

4) 副作用として重篤なものはなく全例 full dose の投与が可能であった.

5) 術前化学療法の効果を論ずる際に, 臨床病期の決定においてどの程度 TUR を行うかが問題と考えられた.

本論文の要旨は第40回泌尿器科学会中部総会において報告した.

## 文 献

- 1) Prout GR Jr, Griffin PP, Shipley WU, et al.: Bladder carcinoma as a systemic disease. *Cancer* **43**: 2532-2539, 1979
- 2) Skinner DG: Current perspective in the management of high-grade invasive bladder cancer. *Cancer* **45**: 1866-1874, 1980
- 3) Batata MA, Whitmore WF Jr, Chu FC, et al.: Patterns of recurrence in bladder cancer treated by irradiation and/or cystectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **6**: 155-159, 1980
- 4) Droller MJ: The natural history of invasive bladder cancer and the case against definitive radiation therapy. *World J Urol* **3**: 86-93, 1985
- 5) Whitmore WF: Integrated irradiation and cystectomy for bladder cancer. *Br J Urol* **52**: 1-9, 1980
- 6) Raghavan D, Pearson B, Tynab A, et al.: Pre-emptive (Neoadjuvant) chemotherapy for invasive bladder cancer: A decade of experience. *Semin Urol* **8**: 285-290, 1990
- 7) White RW: Neoadjuvant therapy of carcinoma of the bladder. *Semin Urol* **8**: 197-200, 1990
- 8) The Lombard Urologist: Neoadjuvant chemotherapy in deeply invasive bladder cancer, the Italian experience. *Semin Urol* **8**: 205-209, 1990
- 9) Dreicer R, Messing EM, Loehrer PJ, et al.: Perioperative methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (M-VAC) for poor risk transitional cell carcinoma of the bladder: an Eastern Cooperative Oncology Group pilot study. *J Urol* **144**: 1123-1127, 1990
- 10) Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, et al.: Adjuvant chemotherapy following cystectomy benefits patients with deeply inva-

- sive bladder cancer. *Semin Urol* **8**: 279-284, 1990
- 11) Maffezzini M, Torelli T, Villa E, et al.: Systemic preoperative chemotherapy with cisplatin, methotrexate and vinblastine for locally advanced bladder cancer: local tumor response and early follow up results. *J Urol* **145**: 741-743, 1991
- 12) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al.: Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* **133**: 403-407, 1985
- 13) 小山善之, 斉藤達雄: 日本癌治療学会固形がん化学療法効果増強判定基準. *日癌治* **21**: 943-945, 1986
- 14) Gabrilove JL, Jakubowski A, Sher H, et al.: Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional cell carcinoma of the urothelium. *N Engl J Med* **381**: 1414-1422, 1988
- 15) Herr HW, Whitmore WF Jr, Morse MJ, et al.: Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: the evolving role of surgery. *J Urol* **144**: 1083-1088, 1990
- 16) Scher HI, Yagoda A, Herr HW, et al.: Neoadjuvant M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) effect on primary bladder lesion. *J Urol* **139**: 470-474, 1988
- 17) Javadpour N and Daloni P: Histopathologic changes of transitional cell carcinoma of bladder after M-VAC chemotherapy. *Urology* **34**: 357-359, 1989
- 18) Wajsman Z, Marino R, Parsons J, et al.: Bladder-sparing approach in treatment of invasive bladder cancer. *Semin Urol* **8**: 210-215, 1990
- 19) Prout GR, Shipley WU, Kaufman DS, et al.: Preliminary results in invasive bladder cancer with transurethral resection, neoadjuvant chemotherapy and combined pelvic irradiation plus cisplatin chemotherapy. *J Urol* **144**: 1128-1136, 1990
- 20) Fair WR, Scher HI, Herr HW, et al.: Neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer: the MSKCC experience. *Semin Urol* **8**: 190-196, 1990
- 21) Conner JP, Rapoport F, Olsson CA, et al.: Long-term follow-up in patients treated with methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (M-VAC) for transitional cell carcinoma of urinary bladder: cause for concern. *Urology* **34**: 353-356, 1989

(Received on October 14, 1991)  
(Accepted on January 9, 1992)